

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

292
N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme D'État)

PAR

Robert SCHWARTZ

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 9 Octobre 1928 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le 24 Avril 1958

ETUDE BIOLOGIQUE DE L'ACTIVITE HORMONALE

DE

L'EXTRAIT INSAPONIFIABLE DE COLOSTRUM

- E. I. C. -

Président : M. le Professeur A. LEMAIRE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme D'État)

PAR

Robert SCHWARTZ

Externe des Hopitaux de Paris

Né le 9 Octobre 1928 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le 24 Avril 1958



ETUDE BIOLOGIQUE DE L'ACTIVITE HORMONALE

DE

L'EXTRAIT INSAPONIFIABLE DE COLOSTRUM

- E. I. C. -

Président : M. le Professeur A. LEMAIRE

DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Bénard (H.), Brocq, Cadenat, Carnot, Chabrol, Champy, Chevassu, Debré (R.), Delbet, Donzelot, Gastinel, Guillaïn, Halphen, Harvier, Laroche (G.), Laubry, Lemaître, Lévy-Solal, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mondor, Mulon, Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié, Sézary, Tanon, Velter.

DOYEN Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSEESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu
	Broussais
	Salpêtrière
	Cochin
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MÉNÉGAUX (G.)
Clinique de cardiologie	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	MOULONGUET
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	QUÉNU (J.)
Clinique de la tuberculose	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	MOUQUIN (M.)
Clinique de puériculture	FÈVRE (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	MONOD (R.)
Clinique des maladies du sang	BERNARD (Et.)
Clinique des maladies du système nerveux	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique des maladies des enfants	LELONG (M.)
Clinique des maladies infectieuses	DEGOS (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	CHEVALLIER (P.)
Clinique gynécologique	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	CATHALA
	Hôtel-Dieu
	Bichat
	Cochin
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	MOLLARET (P.)
Clinique médicale propédeutique	DELAY (J.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	FUNCK-BRENTANO (P.)
Cliniques obstétricales	BARIETY
	Hôtel-Dieu
	Bichat
	Cochin
Clinique ophtalmologique	JUSTIN-BESANÇON
Clinique oto-rhino-laryngologique	MOREAU (R.)
Clinique physio-pathol. des problèmes alimentaires	DE GENNES (L.)
Clinique psychiatrique infantile	DEBRAY (Ch.)
Clinique rhumatologique et sociale	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique stomatologique	BOULIN (R.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	LANTUÉJOUL (P.)
Clinique thérapeutique médicale	VARANGOT
Clinique urologique	LACOMME (M.)
	RENARD
	AUBIN (A.)
	HAMBURGER
	HEUYER (C.)
	COSTE (F.)
	DECHAUME (M.)
	SÉNÈQUE (J.)
	LEMAIRE (A.)
	FEY (B.)

Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	SICARD
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale	
(chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	BARIÉTY (M.)
Pathologie et thérapeutiques générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
(1) Anatomie	{ DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i> DEBEYRE (J.) OLIVIER CABROL	Obstétrique	{ MORIN (P.) RAVINA (J.) LELORIER ROBEY
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i> BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.)	Ophthalmologie	{ DESVIGNES (P.) BRÉGEAT
Bactériologie	{ NÉVOT (A.) CHRISTOL	Orthopédie	{ JUDET (R.)
Biochimie médicale	{ ETTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i> POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA DESGREZ (P.)	Oto-rhino- laryngologie	{ AUBRY (M.) MADURO (M.)
Biologie médicale	{ BOURLIÈRE (F.)	Parasitologie	{ CHABAUD (A.) BRUMPT (L.) ABOULKER (P.) BAUMANN (J.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) VERNE (J.-M.) BARCAT CAUCHOIX DUBOST FAUREL FLABEAU GERMAIN MATHEY THOMERET
Dermato- syphiligraphie	{ DUPERRAT (F.)	Pathologie chirurgicale	{
Embryologie	{ TUCHMANN		
Histologie	{ BULLIARD (H.) <i>pr. s. ch.</i> COUJARD		
(2) Hydrologie	{ CORNET		
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i>		
Maladies infectieuses	{ BASTIN		
Médecine légale et du travail	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> GAULTIER (M.) HADENGUE (A.) ALBAHARY	Pathologie expérimentale	{ MAURICE LOEPER (J.) BERNARD (J.) BOUDIN (G.) CASTAIGNE (P.) CONTE (M.) DOMART (A.)
Neurochirurgie	{ DAVID (M.)		
Neurologie	{ LHERMITTE	Pathologie médicale	{
Obstétrique	{ GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MERGER (R.)		

	MM.
Pathologie médicale	LAMOTTE (M.)
	LAROCHE (Cl.)
	MILLIEZ (P.)
	PÉQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	RAMBERT (P.)
	THIEFFRY (St.)
	TURIAF (J.)
	BOUVIER
	BRICAIRE
	BRISAUD
	DEROT
	MALREZ
Pédiatrie	ROYER
	WOLFROMM
Pharmacologie . .	JOSEPH (R.)
	POLONOVSKI (Cl.)
	MOZZICONACCI
	CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	LÉVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>

	MM.
Physiologie . . .	BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i>
	PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	DEJOURS (P.)
Physique médicale	DJOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	GOUGEROT (L.) <i>pr. s. ch.</i>
Pneumo- phtisiologie . .	KREIS (B.)
Psychiatrie . . .	BARUK
	PICHOT
Psychiatrie infantile	MICHAUX (Z.)
Rhumatologie . .	DELBARRE
Stomatologie . .	CHAPUT (Mme A.)
	CERNÉA (P.)
Thérapeutique . .	CHASSAGNE
	PERRAULT
Urologie	KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique chirurgicale . . .	AMELINE (A.)
	HUGUIER (J.)
	LÉGER (L.)
	PADOVANI (P.)
	ROUX (M.)
	RUDLER (J.C.)
Clinique médicale	DREYFUS (Gilbert)
	HAGUENAU (M.) <i>pr.s.ch.</i>

	MM.
Clinique médicale	KOURILSKY (R.)
	MARCHAL (G.)
Clinique obstétricale . . .	ESCALE (G.)
	MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)

Secrétaire général de la Faculté	M. MOREL (J.)
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle GOICHON
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.)
	LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MEMOIRE DE MES GRAND-MERES
MORTES POUR LA FRANCE
ASSASSINÉES PAR LES NAZIS

A MA MERE

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMAIRE

Qui nous a fait l'honneur de présider
cette Thèse.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS :

MESSIEURS LES PROFESSEURS
C. LIAN, P. BROCCQ, G. LAROCHE

MESSIEURS LES DOCTEURS
M. MAYER, C. MACREZ, P. RAMBERT
Professeurs Agrégés

R. CATTAN, R. MARQUEZY, J. PARAF,
M. BOLGERT, P. UHRY, J. CAROLI
Médecins des Hôpitaux de Paris

Y. J. LONGUET, A. RICHARD, R. LEIBOVICI
Chirurgiens des Hôpitaux de Paris

M. BOUCHET
Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux de Paris

I. — INTRODUCTION

Depuis plus de trente ans, à la suite du Professeur VIGNES, les extraits mammaires ont été utilisés en thérapeutique et ont permis à certains auteurs d'obtenir parfois de réels succès.

Cet emploi clinique des extraits mammaires, était basé sur l'existence hypothétique d'un facteur hormonal d'origine mammaire.

En effet, l'aménorrhée de lactation avait depuis très longtemps intrigué les endocrinologues et fait admettre le principe d'un antagonisme entre la glande mammaire et les fonctions ovariennes. Pourtant, l'existence réelle d'une hormone mammaire n'avait jamais pu être mise en évidence.

En réalité, il apparaît actuellement plus vraisemblable que l'aménorrhée de lactation soit due à une hypersécrétion de prolactine. Cette hypersécrétion serait produite par un réflexe neuro-endocrinien (hypothalamo-hypophysaire), dont l'incitation proviendrait de la chute du placenta (withdrawal effect) et qui serait entretenu par le phénomène de succion du mamelon.

L'excès de prolactine, tout en maintenant la lactation, entraînerait une production accrue de luteoïdes ovariens qui inhiberaient par leur présence la sécrétion de F.S.H. et de L.H. ce qui entretiendrait l'aménorrhée

Ainsi, la principale modification biochimique de l'aménorrhée de lactation serait une hyposécrétion d'hormones gonadotropes hypophysaires entraînant secondairement une mise au repos des follicules ovariens.

L'aménorrhée de lactation apparaît donc comme la résultante d'un véritable conflit hormonal.

Partant de cette notion, on a cherché s'il n'existait pas dans les différents milieux organiques le ou les corps à activité hormonale anti-gonadotrophique ou leurs formes métabolisées, qui provoqueraient l'inhibition hypophysaire existant au cours de l'aménorrhée de lactation.

On a été ainsi conduit à isoler dans ces milieux, en l'occurrence placenta, sang, urine et colostrum, et ceci naturellement dans la période du post-partum, un complexe stérolique existant à des concentrations variables et que l'on pourrait considérer comme une forme isolable d'un ou des stéroïdes hormonaux responsables du blocage hypophysaire. L'étude biologique qui va suivre, se propose de prouver le bien-fondé de cette hypothèse.

Pour des raisons de commodité d'extraction, on a choisi le colostrum de vache, dans lequel d'ailleurs le complexe stérolique a été trouvé aux concentrations les plus élevées.

Ainsi donc, on rejoint, mais par des voies combien différentes et moins empiriques, l'opinion, déjà ancienne, du Professeur VIGNES, sur l'importance hormonale de la glande mammaire.

Si le rôle physiologique du colostrum est encore obscur, par contre, sa composition chimique globale est connue et diffère notablement de celle du lait normal (1), (2) (cf tableau I, page 10).

Donc, le colostrum est caractérisé par son apparition transitoire, sa composition bien particulière, la présence d'enzymes, d'anticorps et d'antigènes et sa richesse en corps stéroliques (3).

Ces différents faits avaient, d'ailleurs déjà suscité des travaux dont l'interprétation des résultats n'était malheureusement pas univoque. Certains auteurs constataient, après injection de colostrum à des animaux impubères, l'apparition de phénomènes analogues à ceux provoqués par F.S.H. (4). D'autres, n'observaient pas la même action (5). Il semble que les produits utilisés étaient impurs et non identiques, d'où l'orientation actuelle, bien naturelle, vers la recherche d'un corps extrait du colostrum dont l'extraction et le dosage correspondent à des normes définies.

TABLEAU I

*Etude comparative
de la composition du lait et du colostrum chez la femme*
Valeur en mg pour 100 cm³

	Lait définitif	Colostrum
Calories	74,7 calories	67,1 calories
Sodium	17,2	50,1
Potassium	51,2	74,5
Calcium	34,4	48,1
Magnésium	3,5	4,2
Phosphore	14,1	15,7
Soufre	14	23
Chlore	37,5	58,6
Protéines	1030	2290
Lipides totaux	4540	2950
Vitamine A	0,061	0,161
Carotène	0,025	0,137
Vitamine B ¹	0,0142	0,0019
Vitamine B ²	0,0373	0,0302
Acide nicotinique	0,183	0,075
Acide panthoténique	0,246	0,183
Vitamine C	5,2	7,2
Acides gras saturés	48,2	47,1
Acides gras non saturés	51,8	53,2

II. — EXTRACTION, COMPOSITION, DOSAGE ET TOXICITE DE L'E.I.C.

1° *Méthode d'extraction :*

L'extrait insaponifiable de colostrum (E.I.C.) est obtenu selon les méthodes classiques d'extraction et de purification de la fraction insaponifiable des huiles ou des graisses végétales ou animales.

La matière première, le colostrum, est prélevée au cours des premières soixante douze heures suivant le vêlage des vaches, jeunes de préférence.

L'E.I.C. obtenu est soumis à un dosage chimique et à un essai biologique.

2° *Dosage chimique :*

Lors des premières recherches sur sa composition il est apparu que l'E.I.C. répond à la Réaction de Zimmerman (métadinitrobenzène en milieu alcalin) caractéristique des 17-cétostéroïdes neutres.

L'intensité de la coloration obtenue selon cette réaction est proportionnelle à la teneur totale en stéroïdes de l'E.I.C., c'est-à-dire que :

$$\frac{\text{17-cétostéroïdes neutres}}{\text{stéroïdes totaux}} = \text{constante}$$

Il est ainsi possible de déterminer la teneur stéroïdique de l'E.I.C. par le dosage des 17-cétostéroïdes neutres.

En conséquence l'E.I.C. est titré en se servant comme *unité de dosage du microgramme (μg) ou gamma (γ) de 17-cétostéroïdes neutres.*

3° *Essai biologique :*

Un dosage biologique, spécifique cette fois, est réalisé en déterminant la dose minimum d'E.I.C. susceptible d'inhiber l'action de la gonadotrophine hypophysaire chez la souris.

Dans ce but, on évalue selon les conditions du travail de R. MOREAU et de ses collaborateurs (6) les variations du rapport utérin de la souris impubère.

Ce test long et délicat permet de contrôler les résultats fournis par le dosage chimique.

4° *Composition :*

Un important travail est en cours et fera l'objet de publications dans un proche avenir.

L'E.I.C. est soumis à des fractionnements chromatographiques et chaque fraction isolée est soumise, après purifications convenables, aux divers tests de laboratoire : constantes physiques, micro-analyses, réactions colorées spécifiques des diverses classes de stéroïdes, spectres infrarouge et ultra-violet. Bien entendu, l'activité biologique de chacune des fractions est étudiée en suivant notamment son activité inhibitrice vis-à-vis de la gonadotrophine hypophysaire.

5° *Toxicité :*

Elle a été étudiée comme suit :

a) Deux lots de souris reçoivent quotidiennement, par voie parentérale, dix microgrammes d'E.I.C. dans 0,2 cm.³ d'huile d'olive pendant dix jours.

Les animaux pèsent, en moyenne, dix-sept grammes au début ; ils atteignent vingt-et-un grammes en fin d'expérience. Ils sont alors sacrifiés et l'examen ne relève aucune anomalie.

Dans le lot témoin, le poids moyen au même moment est de 21,5 grammes.

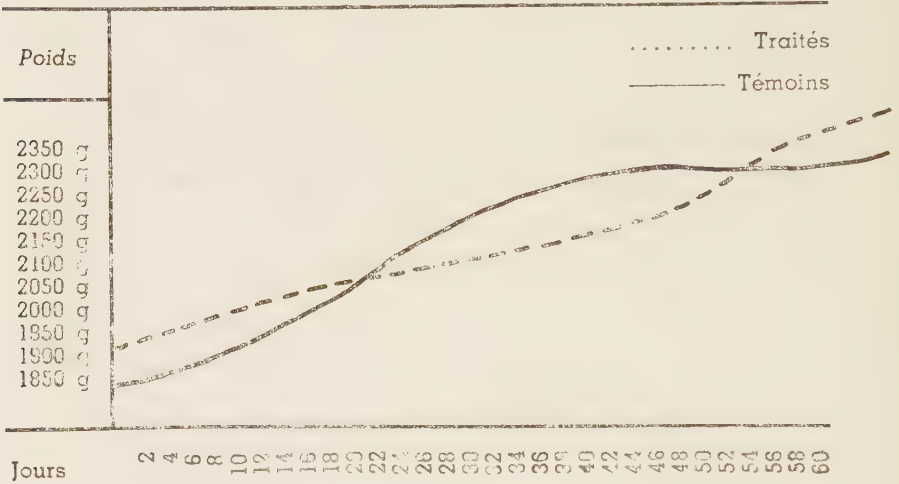
D'autre part, un troisième lot reçoit de l'huile pure en quantité égale pendant la même période et le même écart pondéral est observé par rapport aux animaux témoins.

b) L'administration de dix microgrammes d'E.I.C. chez la souris de douze grammes, et de cinquante microgrammes d'E.I.C. chez le lapin de deux kilogrammes pendant une période de deux mois n'entraîne aucun signe d'intolérance ni de toxicité (cf. Tableau II, page 14).

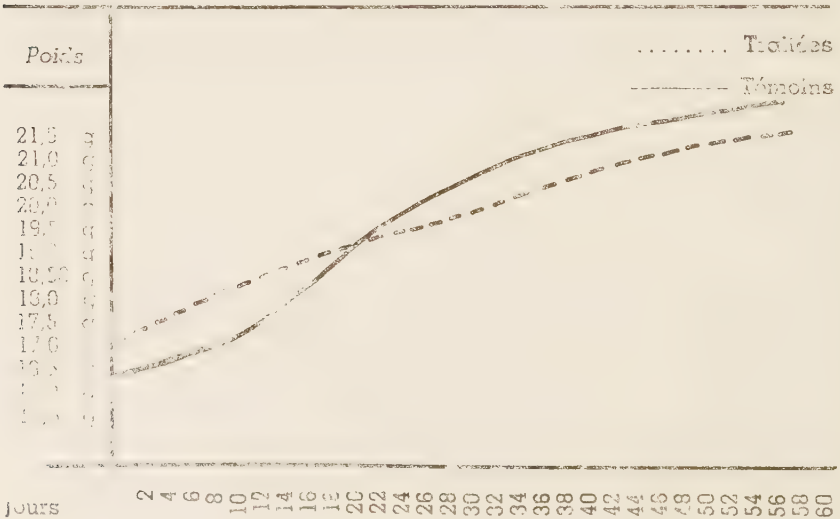
TABLEAU II

TOXICITE

Injection de 50 microgrammes d'E.I.C. par jour au lapin



Injection de 10 microgrammes d'E.I.C. par jour à la souris



III. — ACTION GENERALE, SUR L'ANIMAL DE L'E. I. C.

EN ADMINISTRATION PROLONGEE

Quelle que soit la dose injectée chez les animaux traités avec l'E.I.C., on n'observe aucune modification notable. Tout au plus, pour des doses extrêmement importantes, on a pu observer un léger retard pondéral, mais celui-ci a également été observé après des injections répétées du solvant huileux pur (6).

SUR L'APPAREIL GENITAL

IV. — ETUDE DE L'ACTION

A) *Expérimentation chez la ratte* (8) :

L'animal d'expérience a été la ratte blanche pesant environ trente-cinq grammes au début des injections (pour l'animal impubère), ou quatre-vingt grammes (pour l'animal pubère). Les animaux ont été gardés dans des cages à métabolisme pendant quarante-huit heures avant de subir les injections. Seuls, les animaux qui n'ont pas perdu de poids pendant la période d'adaptation ont été utilisés

La nourriture (Purina chow et eau) a été maintenue constante pendant l'expérience. La courbe du poids des animaux injectés ne s'est pas modifiée pendant le traitement. De même il n'y a pas eu de mortalité pendant la durée de l'expérimentation.

L'action de l'E.I.C. a été étudiée chez l'animal pubère et impubère de la façon suivante :

Des groupes de six animaux sont traités comme suit :

- 1° une injection par jour de cinq microgrammes d'E.I.C. dans 0, 1 cm³ d'huile d'arachide pendant sept jours.
- 2° une injection par jour de dix microgrammes d'E.I.C. pendant sept jours.
- 3° une injection par jour de quinze microgrammes d'E.I.C. pendant sept jours.
- 4° une injection par jour de 0,20 cm³ d'huile d'arachide pendant sept jours.

Après la septième injection, les animaux ont été laissés sans nourriture pendant seize heures, puis sacrifiés après anesthésie au Nembutal, par saignée de l'aorte abdominale. L'utérus et les ovaires ont été disséqués immédiatement après, puis pesés à l'état frais sur la balance de torsion. Pour éviter les erreurs dues aux variations individuelles de poids absolu, la méthode suivante a été utilisée (7).

D'abord, on établit le rapport :

$$\frac{\text{Poids de l'utérus} + \text{poids de l'ovaire}}{\text{Poids total de l'animal}} = \frac{U + O}{PT}$$

Ainsi, la variation pondérale provoquée par un traitement quelconque serait plus facilement décelable et aurait une interprétation quantitative.

Ensuite on évalue en pourcentage la variation relative.

L'analyse statistique des variations a été faite suivant la méthode de l'écart moyen.

TABLEAU DES RÉSULTATS OBTENUS

<i>Dose pro die en microgrammes</i>	$\frac{U + O}{P.T.}$	<i>Variations extrêmes</i>	<i>Variation relative</i>
<i>Animaux pubères</i>			
5	$2,28 \pm 0,07$	2,00 — 2,14	95 %
10	$2,19 \pm 0,12$	1,63 — 2,69	91,2 %
15	$2,57 \pm 0,09$	2,28 — 3,14	107,1 %
0,20 cm ³ d'huile	$2,40 \pm 0,09$	1,93 — 2,75	100 %
<i>Animaux impubères</i>			
5	$0,85 \pm 0,11$	0,66 — 1,04	104,3 %
10	$0,96 \pm 0,09$	0,81 — 1,21	117,3 %
15	$0,93 \pm 0,12$	0,79 — 1,18	113,4 %
0,20 cm ³ d'huile	$0,82 \pm 0,08$	0,68 — 1,06	100 %

Il faut noter que la légère augmentation de la variation relative chez l'animal impubère ne semble pas être parallèle à la dose employée. Il ressort de ces divers résultats que *l'administration d'E.I.C. pendant sept jours n'est pas suivie de modifications pondérales au niveau de l'utérus et des ovaires de la ratte* (8).

B) *Expérimentation chez la souris* (6) :

La technique d'expérimentation emploie des souris femelles impubères de vingt-et-un jours, pesant de six à huit grammes, et dont on suit les variations du rapport utérin (R.U.).

$$\text{R.U.} = \frac{\text{Poids de l'utérus en mg}}{\text{Poids total en g}}$$

Quatre lots de douze souris sont préparés différemment.

- Lot *a* : sans aucun traitement.
- Lot *b* : souris recevant de l'huile d'olive seule, à raison de 0,05 cm³ par jour pendant cinq jours.
- Lot *c* : souris recevant 0,05 cm³ par jour d'une solution huileuse contenant 0,5 microgrammes d'E.I.C. pendant cinq jours. (Dose faible).
- Lot *d* : souris recevant 0,1 cm³ par jour d'une solution huileuse contenant 10 microgrammes d'E.I.C. pendant cinq jours. (Dose forte).

Des résultats très homogènes ont été enregistrés :

- Lot *a* : R.U. = 1
- Lot *b* : R.U. = 0,80
- Lot *c* : R.U. = 0,75
- Lot *d* : R.U. = 0,60

L'étude histologique des coupes de vagin après injections d'E.I.C. a montré comparativement aux témoins :

- une augmentation d'épaisseur de la couche épithéliale ;
- une augmentation de la dimension des cellules épithéliales qui prennent un type muqueux, fixent l'iode iodurée et le carmin de Best avec refoulement des noyaux vers la partie basale de la cellule (6) ;

— aucune modification du chorion.

Conclusion générale :

Macroscopiquement, l'injection d'E.I.C. n'a aucune action sur le tractus génital des animaux observés contrairement aux œstrogènes, aux androgènes et à la progestérone. Pondéralement, on observe même avec des doses importantes une certaine régression chez la souris. Histologiquement, chez cet animal, l'épithélium vaginal prend un aspect muqueux ; ces modifications sont du même type que celles que l'on relève sous l'influence des progestatifs ou des androgènes, mais d'intensité plus faible (6).

V. — ETUDE DE L'INTERACTION DE L'E.I.C.
ET DES HORMONES SEXUELLES
COMPARAISON DE LEUR ACTION RESPECTIVE

A) *L'E.I.C. et l'Oestrone* (6) :

Le protocole expérimental utilise trois lots de souris impubères.

1° Un lot de souris reçoit en trois jours, 0,09 microgrammes d'oestrone ; le rapport utérin moyen atteint 1,30. Il existe, en effet, une loi de proportionnalité entre la dose d'oestrone injectée dans la limite de 0,06 à 0,12 microgrammes et l'augmentation du rapport utérin qui varie toujours entre 1,20 et 2 (10).

Histologiquement, après l'injection d'œstrogène l'épithélium vaginal prend un type malpighien kératinisé et présente une desquamation caractéristique de l'œstrus.

2° Un lot de souris reçoit quarante microgrammes d'E.I.C. en quatre jours puis, quarante-huit heures après, on commence les injections d'oestrone qui seront administrées pendant trois jours, la dose totale atteignant 0,09 microgrammes. Le rapport utérin moyen atteint alors 2.

3° Sur un troisième lot de souris on répète l'expérience identique à la précédente ; le rapport utérin moyen atteint alors 2,5.

4° D'autre part, l'examen de la cytologie vaginale sur un lot de quatre rattes castrées depuis deux mois (de poids moyen de deux cent grammes environ) a montré que l'E.I.C. ne modifie pas la réponse périphérique à l'injection de folliculine.

Conclusion :

Il semble que l'E.I.C. possède une certaine action potentialisatrice des œstrogènes d'origine exogène chez la souris dont le rapport utérin est légèrement augmenté. D'autre part, il faut noter que chez la ratte l'E.I.C. est sans action sur les modifications cytologiques vaginales engendrées par les œstrogènes d'origine exogène.

B) *L'E.I.C. et la progestérone (6) :*

L'expérimentation avec la progestérone faite dans des conditions identiques aux précédentes montre qu'en présence ou en l'absence d'E.I.C. les rapports utérins restent semblables (2,4 dans les deux cas).

Conclusion :

Ainsi aucune action de l'E.I.C. ne se manifeste dans ce cas : l'E.I.C. n'inhibe pas l'action périphérique de la progestérone d'origine exogène.

C) *L'E.I.C. et les androgènes (6) :*

L'expérimentation utilise le propionate de testostérone qui est injecté quotidiennement à la dose de 0,5 mg pendant trois jours. On observe alors chez la souris impubère une turgescence et une hyperémie importantes du tractus génital alors que nous avons vu que l'E.I.C. ne détermine aucune modification macroscopiquement notable.

Histologiquement, on note après injection d'androgènes une transformation avec épaissement de l'épithé-

lium vaginal de la souris qui devient pluristratifié et dont les cellules superficielles sont boursouflées. Les noyaux sont aplatis et refoulés à la base de la cellule. Tous ces phénomènes revêtent une intensité beaucoup plus grande qu'avec l'E.I.C.

Conclusion :

Ces expérimentations permettent ainsi de noter la considérable différence d'action sur les récepteurs périphériques entre le propionate de testostérone et l'E.I.C.

VI. — ETUDE BIOLOGIQUE DE L'ACTION ANTIGONADOTROPHIQUE DE L'E.I.C.

A) Dans une première série d'expériences, l'E.I.C. est administré après l'injection des gonadostimulines.

1° Expérimentation sur la lapine après injection de sérum de femme enceinte (11) :

Le sérum est recueilli aseptiquement chez des femelles dont la grossesse varie de deux mois 1/2 à quatre mois.

Les lapines utilisées sont des animaux à pelage gris ou beige, pesant environ deux kilogrammes.

Le titrage du sérum est effectué par tâtonnement en déterminant la plus petite quantité de sérum qui donne, quarante-huit heures après son injection, une réaction positive, dite minima, c'est-à-dire un unique follicule hémorragique sur un seul des deux ovaires. Cette quantité correspond à une unité-lapine (I.U.L.).

Après avoir vérifié que l'E.I.C. ne donne jamais lieu, par lui-même, à une réaction de Friedman-Brouha positive, l'expérimentation suivante a été pratiquée.

On injecte à un lot de lapines, par voie intraveineuse, une quantité de sérum de femme enceinte correspondant à I.U.L. ; vingt-quatre heures après on pratique une injection intramusculaire de cent microgrammes d'E.I.C. La lecture de la réaction vingt-quatre heures après, montre que les réponses sont positives chez toutes les lapines.

2° *Expérimentation sur la ratte après administration d'hormones gonadotropes (8) :*

L'animal en expérimentation est la ratte impubère pesant initialement trente-cinq grammes.

Les modalités expérimentales et les résultats obtenus sont consignés dans le tableau suivant :

Groupes d'animaux	$\frac{U + O}{P.T.}$	Variation relative
Témoins	0,834 %	100 %
15 microgrammes d'E.I.C. $\times$ 3 jours, après 2,5 U.I. de F.S.H.	1,421 %	169 %
15 microgrammes d'E.I.C. $\times$ 3 jours, après 20 U.I. de gonadotrophine chorionique	1,216 %	144 %

Il apparaît à la lecture de ces résultats que l'E.I.C., dans ces conditions expérimentales, n'inhibe pas l'action des hormones gonadotropes injectées.

Conclusion :

L'étude des résultats des expérimentations précédentes ne met pratiquement jamais en évidence l'action anti-

gonadotrophique de l'E.I.C. Les conditions dans lesquelles ces expérimentations ont été effectuées méritent une critique serrée dont les conclusions permettront de mener une autre série d'expériences dans des conditions plus appropriées.

En effet, les résultats négatifs observés peuvent s'expliquer ainsi :

- a) la vitesse d'absorption est beaucoup plus lente pour l'E.I.C. en solution huileuse, que pour les gonadostimulines en solution aqueuse ;
- b) la rapidité d'action des gonadostimulines est bien supérieure à celle de l'E.I.C. et ceci, même si les vitesses d'absorption étaient équivalentes.

D'autre part, d'une façon générale, et pour autant qu'une comparaison entre stérols (E.I.C.) et protides (gonadotrophines) soit permise, l'action des stérols est plus prolongée surtout en milieu huileux.

Enfin, des expériences, déjà anciennes, ont montré que les gonadotrophines chorioniques, injectées à la ratte, la lapine et le chien sont métabolisées ou inactivées avec une extrême rapidité (ainsi l'activité correspondant à vingt U.I. de F.S.H. injectée à la ratte disparaît complètement avant le troisième jour).

Ces deux derniers faits conduisent tout naturellement à envisager un autre protocole expérimental.

B) Dans une deuxième série d'expériences l'E.I.C. et les gonadostimulines sont injectées simultanément.

Dans les conditions expérimentales suivies les résultats sont alors positifs dans quatre-vingt-dix pour cent des cas et mettent en évidence une nette action anti-gonadotrophique (12).

C) Dans une troisième série d'expérimentations on étudie l'action de l'E.I.C. administré avant les gonadostimulines.

Préalablement à l'exposé de cette série d'expérimentations quelques remarques s'imposent, selon l'action de l'E.I.C. que l'on désire mettre en évidence.

Il semble que, pour étudier l'action inhibitrice sur la F.S.H., l'animal de choix, soit la souris ou la ratte. Par exemple, s'il se produit une inhibition de F.S.H., il n'y aura pas de sécrétion d'œstrogènes, donc, ovaires et utérus resteront atrophiques et il n'y aura pas de kératinisation de la muqueuse vaginale.

Chez l'animal impubère, l'ouverture spontanée de l'orifice vaginal n'aura pas lieu.

D'autre part, pour étudier l'inhibition de L.H., la lapine paraît être l'animal de choix ; ainsi, lorsque l'action de L.H. est bloquée :

- la gravidité ne résulte pas de la présentation au mâle ;
- les ovaires ne présentent pas de piqueté hémorragique ;

- la perfusion des trompes utérines ne ramène pas d'ovules ;
- l'image histologique de la classique dentelle utérine ne se produit pas.

1° *Expérimentation chez la souris* (6) :

Les animaux utilisés sont des souris femelles impubères de six à huit grammes.

La stimuline employée est la *gonadotrophine hypophysaire* à des concentrations telles qu'une injection pratiquée toutes les douze heures pendant soixante heures provoque une augmentation du poids de l'utérus de 100 % (rapport utérin de 2 à 2,5).

On utilise deux lots de souris.

- a) Un lot de souris reçoit durant cinq jours dix microgrammes par jour d'E.I.C. Après un repos de trois jours, la gonadotrophine hypophysaire est injectée (à la dose de 1/3 d'unité souris par jour pendant trois jours). Le rapport utérin reste à 1.
- b) Un second lot de souris reçoit 0,05 cm³ de solution huileuse contenant un microgramme d'E.I.C. tous les jours pendant quatre jours et, immédiatement après la dernière injection, une unité-souris de gonadotrophine hypophysaire. Le rapport utérin atteint alors 0,65.

L'examen histologique après l'injection de gonadostimuline seule (R.U. = 2 à 2,5) montre que l'épithélium

vaginal subit des modifications identiques à celles que l'on observe avec les œstrogènes ; le chorion est œdémateux.

L'examen des coupes de vagin des animaux recevant l'E.I.C. puis les gonadostimulines permet de constater qu'il n'existe aucune différence entre la paroi vaginale des animaux témoins et celle des animaux ayant reçu les deux produits.

Ainsi l'E.I.C. se montre capable de négativer les réponses histologiques habituelles observées après l'injection de gonadostimuline. L'absence de toute kératinisation est la preuve de l'inhibition de l'action gonadotrophique sur le relais ovarien.

2° Expérimentation chez la ratte (8) :

L'animal utilisé est la ratte impubère de trente-cinq grammes environ. L'expérimentation porte sur quatre groupes de six animaux chacun.

Les stimulines utilisées sont de deux sortes :

- gonadotrophine sérique (G.S.) à la dose de 2,5 U.I. ;
- gonadotrophine chorionique (G.C.) à la dose de 20 U.I.

Ces stimulines sont injectées en huit fois, à savoir :

- trois injections les deux premiers jours ;
- deux injections le dernier jour.

L'E.I.C. est injecté pendant trois jours à la dose de cinq microgrammes pro die, soit simultanément, soit avant les stimulines.

Les résultats sont consignés dans le tableau ci-après :

<i>Produits injectés</i>		$\frac{U + O}{PT}$	<i>Variation relative</i>
G.S. } E.I.C. }	simultanément	2,08	244,2 %
G.C. } E.I.C. }	simultanément	2,35	243 %
G.C. après E.I.C.		1,442	173 %
F. S. H. après E.I.C.		1,751	210 $\frac{0}{0}$

En se référant aux passages précédents, critiquant la série d'expérimentation où l'E.I.C. était injecté en même temps que les stimulines, et en comparant les divers chiffres de variations relatives, on doit admettre la très nette action antigonadotrophique de l'E.I.C.

3° *Expérimentation chez la lapine :*

a) Une première série d'expérimentations (11) utilise la lapine à pelage gris de deux kilogrammes environ. La stimuline employée est le *sérum de femme enceinte* de deux mois 1/2 à quatre mois et préalablement étalonné.

L'injection intraveineuse de sérum correspondant à une unité-lapine entraîne chez toutes les lapines une réaction positive : tous les follicules sont hémorragiques

A un autre groupe d'animaux, on injecte d'abord, par voie intramusculaire, vingt microgrammes d'E.I.C. et quatre heures après, une unité-lapine de sérum.

La lecture des résultats s'effectue quarante-huit heures après et chez tous les animaux la *réaction est négative* : aucun follicule n'est hémorragique.

L'inhibition de l'action du sérum de femme enceinte par l'E.I.C. est donc indéniable dans ce cas.

b) Une deuxième série d'expérimentations (9) utilise la lapine de race normande de deux kilogrammes environ. La stimuline employée est la *gonadotrophine chorionique* dosée à cent U.I. par cm³ en solution isotonique et dont dix U.I. provoquent l'apparition d'un seul follicule hémorragique chez la lapine (réaction positive de Friedman-Brouha dite minima).

L'E.I.C. utilisé est dosé à cinquante microgrammes de 17-cétostéroïdes neutres par cm^3 de soluté huileux.

Chaque expérience consiste à injecter plusieurs fois à vingt-quatre heures d'intervalle, la même dose d'E.I.C. La dernière injection est suivie, quelques minutes plus tard, de l'injection de gonadotrophine dans la cuisse opposée. La lapine est sacrifiée quarante-huit heures après pour lecture de la réaction.

L'ensemble des détails expérimentaux et des résultats est résumé dans le tableau ci-après :

N°	Nombre d'animaux	E.I.C. en microgrammes				Gonado tro- phine en U.I	R. de Brouha		Vasculari- sation	
		1	2	3	4		—	+	Forte	Nor- male
1	2				50	00	2		1	1
2	2		5	5	5	16	1	1	1	1
3	4		5	5	5	20		4	1	3
4	2		8	8	8	15	1	1		2
5	2		8	8	8	20	2		2	
6	2		10	10	10	10	2			2
7	6		10	10	10	15	6		4	2
8	6		10	10	10	20	4	2	2	4
9	2	10	10	10	10	10	2			2
10	2		25	25	25	10	2			2
11	2		25	25	25	50		2		2
12	1				50	500		1		1
13	1				00	500		1		1
14	2				00	10		2	1	1
15	1				00	15		1	1	
16	4				00	00	4			4

L'étude du tableau ci-dessus permet de noter les points suivants :

L'action de dix U.I. est inhibée par :

3×10 microgrammes

4×10 microgrammes

et 3×25 microgrammes d'E.I.C.

L'action de quinze U.I. est inhibée par 3×10 microgrammes dans six cas sur six, mais avec 3×8 microgrammes dans un cas sur deux.

L'action de vingt U.I. se trouve inhibée par :

- 3×8 microgrammes dans deux cas sur deux ;
- 3×10 microgrammes dans quatre cas sur six.

En conclusion, on remarque que l'E.I.C. inhibe l'action de la gonadotrophine chorionique dans la presque totalité des cas et ceci avec des doses moyennes.

4° Etude du comportement sexuel du *Xenopus Laevis* (9) :

Chez le *Xenopus Laevis* l'injection sous-cutanée, dans la région de la cuisse, de gonadotrophines hypophysaires détermine, dès la sixième heure, la formation de spermatozoïdes chez le mâle et la ponte chez la femelle (test de grossesse d'Hoglen).

Dans cette étude, la stimuline utilisée a été la gonadotrophine chorionique titrée à cent U.I. par cm^3 en solution isotonique. Remarquons qu'il s'agit d'une hormone à action lutéinostimulante prédominante. La dose injectée a été fixée à cinquante U.I.

Cette dernière entraîne :

- chez le mâle, au bout de cinq heures, le chant suivi d'un acte d'embrassement de la femelle ;
- chez la femelle, au bout de dix heures, la ponte d'œufs se développant normalement par la suite.

Le protocole expérimental utilise dans un premier temps neuf couples recevant dix microgrammes d'E.I.C. avant l'injection des cinquante U.I. de gonadotrophine chorionique.

L'examen des résultats obtenus montre que, parmi ces animaux, sept couples n'ont présenté aucune réaction : pas de chant ni d'embrassement chez le mâle, pas de ponte chez la femelle.

Sur les deux autres couples restant, les mâles n'ont présenté aucune réaction ; par contre, les femelles, cinquante heures pour l'une et trente-cinq jours pour l'autre, après l'injection de la stimuline ont pondu quelques œufs qui ne se sont pas développés ultérieurement.

Rappelons que chez les couples témoins, la femelle pond, dix heures seulement après l'injection de G.C., des œufs qui se développent toujours normalement.

Afin d'éliminer toute action secondaire possible du solvant lipidique de l'E.I.C., deux couples témoins ont reçu en plus des cinquante U.I. de gonadotrophine chorionique, 0,5 cm³ d'huile d'œillette, par deux fois à vingt-quatre heures d'intervalle ; ces animaux se sont comportés comme les témoins n'ayant reçu que la gonadotrophine seule.

Dans un second temps, une nouvelle expérimentation a porté sur trois autres couples. Elle a donné des résultats semblables.

Mais chez ces trois couples on pratique, dix jours après pour deux d'entre eux, douze jours après pour le troisième, une nouvelle série de deux injections de dix microgrammes d'E.I.C. suivies de cinquante U.I. de gonadotrophine. Le lendemain on observe que les mâles restent indifférents, alors que les femelles pondent ; les œufs se développent et l'embryogenèse est normale. Il y a donc, dans ce cas, formation de spermatozoïdes (action F.S.H.) sans aucune des manifestations sexuelles habituelles : chant et embrassement (sous la *dépendance de l'effet L.H.*).

A un dernier couple on refait seulement dix jours après l'expérimentation standard, une seconde injection de cinquante U.I. de gonadotrophine et l'on peut observer que la copulation et la ponte se produisent normalement.

L'analyse des résultats, montre que l'E.I.C. inhibe l'action de la gonadotrophine chorionique chez Xenopus Laevis. En effet, il empêche la ponte chez la femelle dans dix cas sur douze et la retarde très sensiblement dans les deux autres cas.

Chez le mâle, il supprime les manifestations sexuelles de chant et d'embrassement provoquées habituellement par la stimuline (alors qu'il ne semble pas empêcher la formation de spermatozoïdes).

VII. — ETUDE DE L'ACTION DE L'E.I.C.
SUR L'ELIMINATION URINAIRE DE F.S.H.
CHEZ LES FEMMES CASTREES
OU MENOPAUSEES (14)

Le dosage de la F.S.H. est le seul dosage d'hormone hypophysaire que l'on puisse pratiquer d'une façon courante. Mais, on doit signaler que ce dosage, titré en unités-souris, ne serait pas absolument spécifique. Ainsi, l'effet biologique observé chez la souris traduirait, en fait, l'action combinée des deux gonadostimulines hypophysaires.

Normalement, en période d'activité génitale, les chiffres retrouvés sont de dix à trente U.S. par vingt-quatre heures, avec un pic au moment de la ponte ovulaire. En période ménopausique, on assiste à une augmentation parfois considérable : deux cents à trois cents U.S. par vingt-quatre heures.

L'analyse des divers dosages obtenus montre des résultats disparates :

- Chez trois malades castrées, âgées de vingt-huit à quarante-trois ans, le taux moyen de F.S.H. éliminé par vingt-quatre heures était de quatre-vingt-seize U.S. Après un traitement de quatre mois par l'E.I.C. avec les posologies courantes, deux dosages ont été inchangés, mais un dosage a diminué jusqu'à quarante-huit U.S. ;
- Chez six femmes à ménopause naturelle, de quarante-neuf à cinquante-quatre ans, le chiffre moyen de F.S.H. avant tout traitement se situait très au-delà de quatre-vingt-seize U.S.

Après un traitement de plusieurs mois, deux dosages ont été améliorés, deux inchangés et deux autres ont été augmentés.

On ne peut donc conclure, chez la femme ménopausée ou castrée, à une action de l'E.I.C. sur le taux urinaire des gonadotrophines. Ces constatations méritent discussion. En effet, plusieurs notions sont à considérer.

Il semble que certains auteurs attachent une importance démesurée à la détermination du taux des gonadotrophines dans les urines des femmes ménopausées ou castrées. Ceci paraît être une erreur. En effet, *on connaît de nombreux cas où, malgré un taux de gonadotrophines très élevé, le traitement par l'E.I.C. a très bien agi sur le plan clinique, sans changer le taux urinaire de F.S.H.*

D'autre part, il existe de nombreuses malades qui ont un taux urinaire normal ou subnormal de gonadotrophines et qui présentent des troubles ménopausiques extrêmement importants ; à l'inverse des chiffres parfois phénoménaux de gonadotrophines n'entraînent que des manifestations mineures.

Ainsi, il semble certain que chez la femme ménopausée ou castrée aucun parallélisme ne puisse être fait entre le taux de F.S.H. et l'intensité des troubles fonctionnels.

L'action de l'E.I.C. qui est physiologiquement indiquée ici, ne devra donc être jugée que sur le plan clinique.

VIII. — CONCLUSION

L'extrait insaponifiable de colostrum E.I.C. est un complexe stérolique naturel atoxique dont l'activité hormonale apparaît comme manifeste et *très spécifiquement anti-gonadotrophique*.

L'étude biologique comparative de l'action de l'E.I.C. et des hormones sexuelles d'origine exogène montre qu'en aucun cas, l'E.I.C. n'entre en compétition avec les hormones des trois groupes : œstrogénique, androgénique et progestatif.

Il ne modifie aucunement leur action, en particulier sur les récepteurs sexuels périphériques.

Au contraire, les multiples expérimentations, portant sur quatre sortes d'animaux particulièrement indiqués pour cette étude : ratte, souris, lapine et Xénopus Laevis démontrent avec netteté son action inhibitrice vis-à-vis des hormones gonadotropes.

En outre, ces divers travaux en ont prouvé l'ambivalence c'est-à-dire l'absence de spécificité sexuelle.

Enfin, l'absence d'action sexuelle secondaire de l'E.I.C. revêt une grande importance pratique, son emploi en clinique permettant d'éviter les inconvénients des autres thérapeutiques hormonales classiques.

Les différents résultats observés, mettant au premier plan dans certains cas une action anti-F.S.H. prédominante, dans d'autres une action anti-L.H., peuvent dérouter à première vue. Mais, en fait, de récents travaux (15) amènent à repenser la doctrine de la dualité des hormones gonadostimulantes en faveur d'une conception uniciste, ce qui rend ainsi compréhensibles des divergences d'action de l'E.I.C., de prime abord difficilement explicables.

Quant au mécanisme d'action, l'étude des divers résultats expérimentaux conduit à penser que l'E.I.C. agirait directement au niveau des récepteurs périphériques de l'axe hypophyso-gonadien.

Des travaux ultérieurs préciseront l'ensemble de ses propriétés biologiques et permettront peut être de déterminer avec exactitude sa composition chimique.

Ainsi, on doit admettre qu'un nouveau corps a fait son apparition en endocrinologie.

Sera-t-il permis, alors, de parler d'une nouvelle hormone, dont la découverte constituera un pas en avant dans le domaine encore plein d'inconnu des glandes endocrines ? Quoiqu'il en soit, comme le montrent de nombreuses communications récentes (14, 16 à 23), un nouveau progrès peut, d'ores et déjà, être enregistré dans la thérapeutique, combien difficile, des syndromes hypergonadostimuliniques.

Vu, le Doyen :
L. BINET

Vu, M. le Professeur :
A. LEMAIRE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

1. D'après MACY - *I.G. Amer. J. Dis. Child* 78, 589, 1949.
2. MILLER et Coll. - *J. Nutr.* 40, 499, 1950.
3. ERGEBNISSE - *Physiol.* 1 : 104, 20.
4. KONSULOV - *Endok.* 1933, 13, 27-29.
5. KOSTOPOULOS - *Chemis. Zentral Blat.*, 1941, 11, 1341.
6. MOREAU, DE TRAVERSE, CARON, DEPRAITÈRE, MARTINET.
— *Pr. Méd.* n° 68, p. 1545-1547, 2-9-1956.
— MOREAU, DE TRAVERSE, DEPRAITÈRE. — *XVI^e Congrès
Féd. Gyn. Obst. Bruxelles C.R.* 1955, VII, 5 bis, 710.
7. E. VENNING. — *Methods in Medical Research*, vol. 2.
Chapter : *Assay of gonadotrophic hormones* (Stoll-
mayer F.).
8. J. STERNEBERG. — *Institut de Microbiologie et d'Hygiène
de l'Université de Montréal* (non publié).
9. A. QUANTIUS, J.D. ROMANI. — *C.R. Soc. Biol.* 1956,
150, 46-48.
— A. QUANTIUS, J.D. ROMANI — *Ibid* 1956, 150, 933-36.
10. R. BESSON. — *Thèse Paris* 1954.
11. BASSAC, Marseille (non publié).
12. ROLAND, Marseille (non publié).
13. DONNET, Marseille (non publié).
14. C. BECLÈRE et Y. GUEGAN. — *Semaine Médicale*, 14-10-
57, p. 1430-1433.
15. M. ARON. — *Rev. Lyonnaise de Médecine*, 1955, IV,
15, p. 615-623.
16. J. QUÉNU, C. BECLÈRE, Y. GUEGAN. — *Rapport officiel
de la Commission des Essais des Médicaments*, 24-
6-54.

17. Y. GUEGAN. — *V^e Congrès de Gynécologie et d'Obstétrique hispano-portugais*. Séville, avril 1955.
 18. M. PERRAULT. — *Sem. des Hôpitaux*, 10-2-56, p. 474.
 19. A.D. HERSCHBERG, M. VILENSY. — *La Clinique*, n° 498, avril 1956.
 20. J. PETETIN (non publié).
 21. A.F. CREFF. — *XVIII^e Assises Françaises de Gynécologie C. R. Nice*, mai 1956, 7, 411-412.
 22. J. RIVIÈRE, J. MORIN. — *Soc. Méd. Chir. Bordeaux* 5-3-57.
 23. A.D. HERSCHBERG, A.F. CREFF, M. VILENSY. — *Jour. Méd. France*, Strasbourg 1955 C.R. II, 225-227.
-

TABLE DES MATIERES

I. - INTRODUCTION	p. 7
II. - EXTRACTION, COMPOSITION, DOSAGE ET TOXI- CITÉ DE L'E.I.C.	p. 11
III. - ACTION GÉNÉRALE DE L'E.I.C. EN ADMINISTRA- TION PROLONGÉE	p. 15
IV. - ACTION SUR L'APPAREIL GÉNITAL	p. 16
V. - L'E.I.C. ET LES HORMONES SEXUELLES .. .	p. 21
VI. - ÉTUDE BIOLOGIQUE DE L'ACTION ANTIGONADO- TROPHIQUE DE L'E.I.C.	p. 24
VII. - ACTION DE L'E.I.C. SUR L'ÉLIMINATION URINAIRE DE F.S.H. CHEZ LES FEMMES CASTRÉES OU MÉNAUPOSÉES	p. 37
VIII. CONCLUSION	p. 39
BIBLIOGRAPHIE	p. 41

